

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METACARTİN 2 g/10 ml oral çözelti içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

10 ml solüsyonda 2 g levokarnitin içerir.

#### Yardımcı madde:

Sodyum benzoat

Sakarın sodyum

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral solüsyon

Çözelti berrak, renksiz veya açık sarı renktedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Primer karnitin yetmezliği,
- Hemodiyaliz uygulanan hastalarda görülen karnitin yetersizliği.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde 50 kg ağırlığındaki hasta için tavsiye edilen doz günde 2-3 defa 1 g'dır.

Tedaviye günde 50 mg/kg dozla başlanmalı, tolerans ve klinik cevap gözlenerek yavaş artırılmalıdır.

Tedavinin devamı yetmezliğin tabiatına bağlı olmakla beraber genellikle 1-12 ay arasında değişir; bazı hastalarda hayat boyu devam edilmelidir.

##### Yetişkinler, çocuklar, bebekler ve yenidoğanlar:

Hem plazma hem de idrardaki serbest ve açıl karnitin seviyeleri ölçülerek tedavinin takip edilmesi tavsiye edilir.

##### Doğumsal metabolik hastalıkların tedavisi:

Gerekli olan dozaj, doğumsal metabolik hastalığın spesifikliğine ve tedavi sırasında gözlenen hastalığın şiddetine bağlıdır. Bununla birlikte, aşağıda yer alan bilgiler genel bir kılavuz olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Akut dekompanseasyonda, 3-4'e bölünmüş dozlar şeklinde 100 mg/kg/gün'e kadar olan dozlar önerilmektedir. Daha yüksek dozlar, advers olaylarda artış (primer olarak diyare meydana gelebilir) gözlenmesine rağmen kullanılmaktadır.

#### **Hemodiyaliz hastalarında ikincil karnitin yetmezliği:**

METACARTİN tedavisine başlamadan önce, plazma karnitin seviyelerinin ölçülmesi şiddetle önerilmektedir. İkincil karnitin eksikliği, açıl karnitin ile serbest karnitin plazma oranı 0,4'ten büyükse ve/veya serbest karnitin konsantrasyonları 20 µmol/litre'den düşük olduğunda ileri sürülmektedir.

Her bir diyaliz seansının ardından (haftada 3 seans olduğunu varsayarsak), intravenöz bolus olarak vücut ağırlığının her bir kg'si başına 20 mg'lık doz uygulanmalıdır.

#### **Hemodiyaliz – idame tedavi:**

Intravenöz METACARTİN'in ilk tedavi programında önemli derecede klinik yarar elde edilirse, oral olarak uygulanan günlük 1 g METACARTİN dozu idame tedavi olarak kabul edilebilir. Diyaliz gününde, METACARTİN dozu, seansın sonunda uygulanmalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

Oral solüsyon sıvı içeceklerle sulandırıldıktan sonra kullanılmalıdır. Dozlar eşit şekilde bütün güne bölünmeli tercihen yemek esnasında veya yemekten sonra ve yavaş olarak alınmalıdır.

#### **Kullanım ile ilgili uyarılar:**

- METACARTİN doktor tavsiyesi ile kullanılmalıdır.
- Mide-bağırsak ile ilgili yan etkiler ilacın tavsiye edilen şekilde alınması ile hafifleyebilir ve ortadan kalkabilir.
- Vücut kokusu genellikle yüksek doza bağlıdır ve doz azaltılması ile kaybolur.
- Hastanın ilaca tahammülü tedavinin ilk haftasında ve her doz artırmadan sonra yakından izlenmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:** Hemodiyaliz uygulanan hastalarda günde 1 ölçek kullanılır. "4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız.

**Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:** Çocuklarda ve bebeklerde günlük doz 50-100 mg/kg; günde en çok 3 g'dır.

**Geriyatrik popülasyon:** Geriyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

L-karnitin etken maddesi için bilinen bir kontrendikasyon yoktur. İlacın terkipteki maddelerden birine aşırı hassasiyet gösterenlerde kullanılmaz.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- L-karnitin, glukoz kullanımını artırdığı için, insülin veya oral hipoglisemik tedavi alan diyabetik hastalara L-karnitin uygulanması hipoglisemiye yol açabilir. Bu nedenle, hipoglisemik tedavinin hemen ayarlanabilmesi için bu hastalarda plazma glukoz düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.
- METACARTİN ile tedavi esnasında hastanın ilaca klinik cevabı, hayati belirtileri, kan kimyası, plazma ve idrar karnitin konsantrasyonları periyodik olarak kontrol edilmeli ve gerekirse dozaj ayarlanmalıdır.
- Diyaliz uygulanmakta olan veya ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda, eliminasyon böbrekler yoluyla gerçekleştirilemediğinden, ana metabolitlerin(Trimetilamin[TMA] ve Trimetilamin-N-oksit[TMAO]) kanda birikmesi nedeniyle oral formülasyonların yüksek dozlarda uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Böyle bir birikim, idrarda, nefeste ve terde ağır bir “balık kokusu” ile karakterize patolojik bir durum olan trimetilaminüriye yol açar. Bu fenomen, intravenöz uygulamayla ortaya çıkmaz(“5.2 Farmakokinetik özellikler” bölümüne bakınız).
- Eş zamanlı olarak L-karnitin ve kumarin grubu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)’de çok seyrek olarak artış olduğu bildirilmiştir (“4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri” ve “4.8 İstenmeyen etkiler” bölümlerine bakınız). Söz konusu antikoagülanları L-karnitin ile birlikte alan hastalarda INR -ya da diğer uygun koagülasyon testleri-, değerler stabil olana dek haftalık, sonrasında ise aylık olarak kontrol edilmelidir.
- L-karnitin fizyolojik bir üründür ve bu sebeple alışkanlık ya da bağımlılık riski göstermez.

METACARTİN her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağılı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

İnsülin ile veya oral hipoglisemik tedavi alan diyabetik hastalarda METACARTİN uygulaması hipoglisemiye yol açabilir. Bu nedenle, hastanın plazma glukoz değerleri düzenli olarak takip edilmelidir ve eğer gerekirse hipoglisemi tedavisi uygulanmalıdır.

Eş zamanlı olarak L-karnitin ve kumarin grubu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)'de çok seyrek olarak artış olduğu bildirilmiştir ("4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve "4.8 İstenmeyen etkiler" bölümlerine bakınız). Söz konusu antikoagülanları L-karnitin ile birlikte alan hastalarda INR ya da diğer uygun koagülasyon testleri, değerler stabil olana dek haftalık, sonrasında ise aylık olarak kontrol edilmelidir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara uygun bir doğum kontrolü (kontraseptif yöntem) uygulamaları tavsiye edilmelidir.

##### **Gebelik dönemi**

L-karnitin sıçan veya tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Tavşanlarda, en yüksek dozda (günde 600 mg/kg) implantasyon sonrası kayıplarda bir artış olmuştur. Bunun insanlardaki önemi bilinmemektedir. Gebe kadınlarda yapılmış yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. L-karnitin gebe kadınlarda yalnızca, yararın fetusta oluşabilecek potansiyel risklerden üstün olması durumunda kullanılmalıdır.

Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

L-karnitin, emziren kadınlarda çalışılmamıştır. L-karnitin, emziren kadınlarda yalnızca anneye olan yararın aşırı karnitine maruz kalan bebekte oluşabilecek potansiyel risklerden üstün olması durumunda kullanılmalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

METACARTİN'in deneysel çalışmalarda fertiliteyi etkilemediği gösterilmesine rağmen insanlarda fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

L-karnitin, araç sürme ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir olumsuz etki yapmaz.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler, aşağdaki sıklık derecelerine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Sinir sistemi bozuklukları**

Bilinmiyor: Nöbet (daha önce mevcut nöbet hikyesi olanlarda, nöbet sıklık ve şiddetinde artma görülebilir)

#### **Gastrointestinal bozukluklar**

Seyrek: Bulantı, kusma, ishal, abdominal kramp gibi hafif ve geçici mide-barsak şikayetleri (ağızdan uzun süre METACARTİN verilmesi esnasında)

#### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Çok seyrek: Balık kokusuna benzer vücut kokusu (yüksek doz verilenlerde) (Bkz. bölüm 4.4 ve 5.2)

#### **Kas-iskelet bozuklukları**

Bilinmiyor: Hafif miyasteni semptomları (remili hastalarda)

#### **şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

METACARTİN ile aşırı doza bağlı toksisite bildirilmemiştir. Aşırı doz ishale sebep olabilir. Bu durumda doz azaltılmalı ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Aminoasitler ve türevleri

ATC Kodu: A16AA01

Karnitin, hücrenin enerji üretimi ve iletiminde çok önemli rol oynayan doğal bir bileşendir. Gerçekte, karnitin, hem mitokondri iç membranını geçmek hem beta-oksidasyona yol açmak için uzun zincirli yağ asitleri tarafından kullanılan tek taşıyıcıdır; bunun yanı sıra, L-karnitin, adenin-nukleotid-translokaz enzimini modüle ederek mitokondriyel enerjinin sitoplazmaya iletimini kontrol eder.

En yüksek karnitin doku konsantrasyonu iskelet kasları ve kalp kasında bulunur; kalp kası enerji üretimi için çeşitli substratlar kullanabilmekle birlikte, normalde yağ asitlerini kullanır. Bu nedenle karnitin kalp metabolizmasında çok önemli bir rol oynar, zira yağ asitlerinin oksidasyonu kesinlikle yeterli miktarda maddenin bulunmasına bağlıdır.

Deneysel çalışmalar, stres, akut iskemi ve difterik miyokardit gibi birçok durumda, kalp kası dokularındaki karnitin düzeylerinde azalma olabileceğini göstermiştir. Birçok hayvan modeli, çeşitli indüklenmiş kalp fonksiyon bozukluklarında karnitin pozitif aktivitesini doğrulamıştır, bunlar akut ve kronik iskemi, kardiyak dekompanasyon, difterik miyokardite bağlı kalp yetmezliği, ilaca bağlı kardiyotoksisitedir(propranolol, adriyamisin). L-karnitin aşağıdaki patolojilerde terapötik etkinlik göstermiştir:

- a) Lipid birikimi, Reye sendromu tipi hepatik ensefalopati ve/veya ilerleyici dilate kardiyomyopati gibi fenotiplerle karakterize olan primer karnitin yetersizlikleri.
- b) Propiyonik asidemi, metil-malonik asidüri, izovalerik asidemi gibi genetik organik asidürisi olan hastalarda ve genetik beta-oksidasyon kusurları olan hastalardaki sekonder karnitin yetersizlikleri: Bu durumlarda sekonder karnitin yetersizliği yağ asidi esterleri şeklinde görülür. Aslında, endojen L-karnitin metabolize edilemeyen yağ asitleri için “tampon” görevi görür.
- c) Aralıklı olarak hemodiyalize giren hastalardaki sekonder karnitin yetersizlikleri: Kaslarda L-karnitin düşüklüğü bu maddenin diyaliz sıvısında kaybolmasıyla doğrudan ilişkilidir. Bu hastalarda diyaliz seanslarından sonra tipik olarak görülen kas semptomlarının eksojen tedaviyle iyileştiği gösterilmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

L-karnitin ince bağırsak mukozası tarafından emilir ve nispeten yavaş bir şekilde kan dolaşımına katılır. Emilim, muhtemelen bir aktif transluminal mekanizma ile ilişkilidir.

Sistemik dolaşıma hiçbir değişime uğramadan ulaşan ilaç miktarı yaklaşık %10-20 civarında olduğundan, oral yoldan uygulanan bir L-karnitin dozunun yaklaşık %80-90'ının eliminasyonundan bağırsak metabolizmasının sorumlu olduğu düşünülebilir. Bağırsak metabolizmasının ürünleri olan  $\gamma$ -butirotetain ve TMA'nın her ikisi de absorbe edilir.

### Dağılım:

Emilen L-karnitin kan yoluyla çeşitli organ sistemlerine iletilir. Bu iletimde kandaki bir transport sisteminin ve selektif gerilim için hücresel bir sistemin rol oynadığı düşünülür.

### Biyotransformasyon:

L-karnitin çok sınırlı miktarda metabolize edilir. Oral uygulamayı takiben, L-karnitin bağırsak bakteri florası tarafından trimetilamin(TMA) ve  $\gamma$ -butirotetain açığa çıkacak şekilde yıkıma uğratılır.  $\gamma$ -butirotetain idrarda değişmeden kalırken, TMA karaciğer metabolizması tarafından idrarda az miktarda değişmemiş TMA ile birlikte bulunan trimetilamin-N-oksit(TMAO) dönüştürülür.

### Eliminasyon:

İntravenöz yoldan uygulanan L-karnitin esas olarak renal yoldan atılır; metabolik bileşen, reversibl olarak L-karnitinin esterlerine dönüşümü dışında tamamen ihmal edilebilir düzeydedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

**Böbrek yetmezliği:** Böbrek fonksiyonları ağır derecede bozulmuş olan ya da diyaliz uygulanan bireylerde, L-karnitin oral yoldan kronik olarak uygulanması kanda TMA ve TMAO birikimine ve dolayısıyla da hastanın idrar, nefes ve terinde ağır bir "balık kokusuyla" karakterize patolojik bir durum olan trimetilaminüriye yol açabilir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Sıçanlar üzerinde yapılan 7 günlük akut toksisite testi sonucu LD50 oral yoldan uygulandığında 8000 mg/kg, intravenöz yoldan uygulandığında ise 4000 mg/kg olarak saptanmıştır.

On iki hafta boyunca sürekli terapötik uygulama sonunda fare ve köpeklerde yapılan araştırmalarda ölüm ya da temel organların fonksiyonlarında veya sitolojik yapısında ciddi bir değişiklik ortaya çıkmamıştır. Teratojenik araştırmalarda gebelik sırasında, L-karnitinin gebe kadınlarda ya da embriyo gelişimi üzerinde herhangi bir zehirli etkisine rastlanmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Malik asit

Sodyum benzoat

Sakarın sodyum

Portakal aroması

Saf su

### **6.2. Geçimsizlikler**

L-karnitinin diğer ilaçlarla geçimsizliği bilinmemektedir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Çözelti, 15 ml'lik amber renkli tip III cam flakonlara (nominal kapasitesi: 10 ml) doldurulur ve plastik beyaz kapak ile kapatılır.

Her bir karton kutu, bir adet kullanma talimatı ile 10 adet flakon içerir.

### **6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7 RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç Sanayi ve Ticaret A. Ş.

Evren Mah. Cami Yolu Cad. No:50, P.K.:34212,

Güneşli-Bağcılar/İSTANBUL

**8. RUHSAT NUMARASI**

2015/385

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 14.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**